

*SUR L'ACTION DE L'EXTRAIT D'HYPOPHYSE, SEUL OU COMBINÉ
AVEC D'AUTRES HORMONES, SUR LE DÉVELOPPEMENT ET LA
MÉTAMORPHOSE DE L'AXOLOTL (V^e note).*

Par Paul ROTH.

Poursuivant nos recherches sur les intercorrélations hormonales à travers le développement et la métamorphose des Amphibiens, nous avons soumis des Axolotls albinos immatures, anatomiquement intacts et hypophysectomisés, à divers traitements hormonaux, simples et combinés :

- A) par l'injection d'un broyat d'hypophyse fraîche de bœuf ;
- B) par l'implantation de fragments de cette même glande ;
- C) par l'injection de gonadotrophines sériques ;
- D/E) par l'association d'extraits commerciaux d'hormone thyroïdienne et de post-hypophyse injectés suivant deux chronologies différentes :
- F) par l'injection d'un extrait total d'hypophyse d'abord seul, puis en association avec des hormones sexuelles, naturelles et synthétiques, également administrées suivant des chronologies différentes.

RÉSULTATS. — A) L'injection de broyat d'hypophyse fraîche de Bœuf déclancha les processus métamorphogènes dont les premiers signes apparurent le 15^e jour après la dernière injection, avec la dose de 1 c. c. fractionnée en dix injections de quantité égale. À partir du 15^e jour, ces processus se poursuivirent très lentement et s'arrêtèrent le 44^e jour ; à ce moment, l'animal se trouvait en état de demi-métamorphose (2^e phase de Zavadowsky).

Les Axolotls n^o 31 et 33 qui avaient respectivement reçu 1/2 et 1/10^e de c. c. en une seule injection parvinrent jusqu'à la 1^{re} phase le 37^e jour après l'injection. Les Axolotls n^{os} 28 et 32 qui avaient respectivement reçu 1 cc. et 0,2 cc. ne dépassèrent pas le stade du premier signe (exophtalmie légère), qui régressa par la suite. Seul, l'Axolotl qui avait reçu 1 cc. en cinq doses égales ne donna aucun signe de transformation.

B) L'implantation de fragments du lobe antérieur ne détermina qu'une très légère exophtalmie fugace, tant chez l'animal intact que chez l'animal hypophysectomisé, mais chez ce dernier il apparut,

après l'implantation, une très forte pigmentation à point de départ céphalique, s'étendant sur le dos où elle se terminait en pointe ; 45 jours après, une régression asymétrique se produisait, le pigment disparaissant complètement de la région péri-branchiale du côté gauche de la tête.

C) L'Axolotl, qui avait reçu 800 U. I. de gonadotrophine sérique (Roussel) mourut le 23^e jour en état de demi-métamorphose. Les Axolotls qui avaient reçu chacune 400 U. I. en dix et en une fois se trouvaient le 37^e jour, à la première phase de *Zavadowsky*, sans pouvoir dépasser ce stade. L'Axolotl, qui avait reçu 200 U. I. en une fois présenta quelques légers signes de début de transformation, mais qui regressèrent vite, tandis que les Axolotls (intact et hypophysectomisé) qui n'avaient reçu chacun que 80 U. I. en six doses inégales ne montrèrent aucun signe de transformation mais, chez l'animal hypophysoprivé, il apparut une pigmentation du type céphalo-dorsal diffuse et fine qui régresa de telle sorte que, 21 jours après les dernières injections, il n'en restait plus trace.

D) La combinaison : Hormone thyroïdienne et Post-hypophyse nous donna les résultats suivants :

— Chez tous les animaux, il n'apparut aucun signe de métamorphose quelle que fut la dose d'hormone thyroïdienne injectée, mais ces signes apparurent après les injections de post-hypophyse (Pitocin Schering), mais ne dépassèrent pas le stade de l'exophtalmie légère.

E) D'autre part, la combinaison post-hypophyse (Pituglandol Rohge) puis hormone thyroïdienne (Thyrhormone Byla) ne donna qu'un résultat faiblement positif. Seul un Axolotl montra quelques légers signes après avoir reçu l'injection d'hormone thyroïdienne. Chez tous les autres animaux de cette série (tous intacts), il ne se produisit rien, sauf le renforcement d'une pigmentation jusque là très discrète.

F) Nous avons constaté 65 à 77 jours après les divers traitements, isolés ou combinés, les phénomènes suivants :

1) La dose de 10 mg d'*extrait total d'hypophyse* (Tot-hypophyse Choay) délivré seul, eût peu d'effet sur le développement de l'Axolotl, mais la dose de 102,5 mg favorisa légèrement une croissance non segmentaire, c'est-à-dire généralisée à tous les segments du corps.

2) La combinaison : *Thyroïdine injectable* (Bouty) $\times$ *extrait total d'hypophyse* n'eût aucune action favorisante ou freinatrice sur la croissance qui se poursuivait normalement. Par contre, le Thyroïdine se révéla assez toxique.

3) La *Testostérone* (Perandrone Ciba) délivrée après l'extrait

hypophysaire freina un peu la croissance et, au contraire, la favorisa administrée *avant* lui.

4) *La Folliculine* (Benzo gonosteryl Roussel), freina la croissance généralisée et ne permit qu'une croissance segmentaire délivrée *avant* l'extrait hypophysaire mais, délivrée *après lui*, ne s'opposa plus à la croissance normale.

5) *La Progestérone* (Lutogyl injectable Roussel) produisit à peu peu près les mêmes effets que la Folliculine.

6) *Le mélange Folliculine-Progestérone* délivré *après* l'extrait hypophysaire favorisa légèrement la croissance normale, alors que ce même mélange, délivré *avant* l'extrait, ne permit qu'une croissance segmentaire.

7) *Le Stilbène* (Dienoestrol Bruneau), donné *avant* l'extrait total d'hypophyse, freina la croissance.

8) L'Acide Allénolique (Novestrine Grémy) délivrée *avant comme après* l'hypophyse totale, freina nettement la croissance.

— D'autre part, cinq des Axolotls présentèrent, 60 jours après l'hypophysectomie, les modifications suivantes :

— *arrêt complet de la croissance* de l'Axolotl qui avait reçu 102,5 mg d'extrait total d'hypophyse seul.

— Chez l'Axolotl qui reçut Thyroïdine + hypophyse la croissance qui, avant l'intervention était normale, *est devenue segmentaire*.

— Chez l'Axolotl qui reçut Folliculine + Hypophyse la croissance qui avait été freinée, *reprit normalement après l'intervention*.

— Chez l'Axolotl qui reçut Hypophyse + Progestérone la croissance faible et généralisée *devint segmentaire après l'opération* et le poids fut sensiblement augmenté (1/4 du poids initial).

— L'Axolotl qui avait reçu la combinaison Folliculine et Progestérone + Hypophyse ne fut pas affecté par l'intervention et sa croissance faible et segmentaire s'est simplement poursuivie.

— Chez l'Axolotl qui reçut Stilbène + Hypophyse, la croissance se poursuivait faiblement en devenant segmentaire au lieu de s'étendre à tous les segments du corps comme avant l'intervention, mais nous avons constaté une régénération très rapide des membres antérieurs qui, réduits à l'état de moignons à la suite de traumatismes sont passés, en 60 jours, de 5 à 21 millimètres.

— Chez l'Axolotl qui reçut Acide Allénolique + Hypophyse la croissance fut toujours faible comme avant l'opération mais elle se généralisa au lieu de rester segmentaire. De plus, l'augmentation pondérale passa de 1/40^e à 1/10^e du poids du corps depuis l'hypophysectomie.

DISCUSSION.

— La première remarque que nous suggère l'exposé de ces divers essais est l'absence de toute *métamorphose complète* chez les Axolotls traités. Quelque soit le mode de traitement et les combinaisons élaborées, aucun animal n'a pu franchir le 2^e stade de *Zavadowsky* (1/2 métamorphose).

— Nos prédécesseurs dans cette voie n'eurent aucun succès avec les extraits commerciaux d'anté-hypophyse fabriqués de leur temps. *Spaul*, puis *Hogben*, auraient obtenus des métamorphoses en se servant d'un extrait acétique préparé dans leurs laboratoires. D'autre part *Smith* constata que des Axolotls du Colorado qui avaient reçu des injections intra-péritonéales d'extrait frais d'anté-hypophyse et de Thyroïde de bovidés étaient en *retard* sur les animaux qui avaient seulement reçu l'extrait thyroïdien. Or, nous avons nous mêmes constaté qu'une *injection préalable d'hormone thyroïdienne renforçait l'antagonisme de la testostérone vis-à-vis de la Thyroxine*, la glande thyroïde des sujets étant en place comme dans les expériences de *Smith*. Ces faits sembleraient montrer que l'extrait hypophysaire importé viendrait « *renforcer* » le pouvoir protecteur de l'hypophyse de l'Axolotl ou, peut-être encore, se « *substituer* » à la propre hypophyse de l'animal dont la déficience serait, d'après certains auteurs, responsable d'une néoténie dont les causes restent encore à trouver... L'injection d'extrait total d'hypophyse seul n'a pas plus provoqué la métamorphose complète que l'injection de suspension ou l'implantation de fragments de glande fraîche mais il est remarquable que, lors des injections de suspension de broyat d'hypophyse, ce sont les doses les plus fractionnées qui ont obtenu le plus d'effet.

— Les gonadotrophines sériques de jument gravide obtinrent leur meilleur résultat avec la dose de 800 U. l. injectée en deux fois mais entraînèrent la mort de l'Axolotl. La dose de 80 U. l. resta sans effet, tant sur l'Axolotl intact que sur l'Axolotl hypophysectomisé mais, la pigmentation fine, diffuse et fugace apparue chez ce dernier rappelle le test du noircissement des Grenouilles préalablement hypophysectomisées qui reçoivent, dans les sacs lymphatiques dorsaux, des injections d'urine de malades chez lesquels on soupçonne la présence d'une lésion de l'hypophyse. Ce noircissement dénote la présence, dans ces gonadotrophines, d'une certaine quantité d'intermédine.

— Tout autre est l'aspect présenté par l'Axolotl hypophysectomisé à qui nous avons implanté, sous la peau ventrale, des fragments d'hypophyse fraîche de bœuf déterminant l'apparition d'une

forte pigmentation qui, 45 jours après commença de régresser d'une manière atypique. Nous pouvons interpréter le premier phénomène, qui est l'apparition de mélanophores contractés, par l'action de l'implant et le second phénomène, qui est le début de la régression de la pigmentation par la résorption de l'implant, mais nous ne pouvons interpréter le type même de cette régression.

— L'apparition, le renforcement ou l'extension de la pigmentation se sont également produits, mais dans de bien moindres proportions, chez les *Axolotls* anatomiquement intacts qui reçurent de l'hormone thyroïdienne puis de la post-hypophyse, mais ces phénomènes ne se produisirent pas chez les animaux qui reçurent d'abord de la post-hypophyse puis, ensuite, de l'hormone thyroïdienne. Ici encore nous retrouvons les effets de la loi de chronologie d'action des hormones que nous avons découverte avec *Sluczewski* et qui fut rapportée ailleurs. Nous retrouvons encore la plupart de ces effets dans les essais que nous avons tentés en combinant l'injection d'extrait total d'hypophyse avec l'injection d'autres hormones naturelles et synthétiques.

— Nous avons également retrouvé, au cours de ces expériences les différentes réactions de notre matériel expérimental à l'introduction d'hormones oestrogènes, suivant que ces hormones sont naturelles ou synthétiques, différences que nous avons signalées et que *Jéquier* et *Plotka* viennent de constater après nous.

— A part la Thyroïdine, toutes les autres hormones furent bien tolérées même la Progestérone qui, délivrée seule, avait manifesté quelque toxicité. Il est vraisemblable que l'injection d'extrait hypophysaire, associé à cette substance, puisse avoir une action « *protectrice* » car, lorsque nous avons injecté des hormones sexuelles à des *Axolotls* privés de leur hypophyse nous avons constaté, à l'égard de plusieurs d'entre elles, notamment la Testostérone et la Folliculine, une intolérance qui ne s'était pas manifestée chez les animaux anatomiquement intacts.

— L'hypophysectomie a, sauf dans un seul cas, inversé le sens des phénomènes constatés chez les mêmes animaux avant cette opération. Ces résultats confirment ceux que nous avons antérieurement obtenus avec *Sluczewski* avec un matériel semblable, mais PRÉALABLEMENT HYPOPHYSECTOMISÉS et SOUMIS ENSUITE à un double traitement hormonal « Hormones sexuelles $\rightleftharpoons$ Thyroxine ».

— Il est à remarquer que l'hypophysectomie a complètement arrêté la croissance, tant métrique que pondérale, de l'*Axolotl* qui avait seulement reçu de l'extrait total d'hypophyse alors que, chez tous les animaux ayant été soumis à un traitement hormonal combiné et dont la croissance métrique était, depuis l'intervention, faible ou devenue segmentaire, on a toujours constaté une augmen-

tation de poids, allant de $1/4$ à $1/10^e$ du chiffre initial et, chez l'Axolotl qui avait reçu Stilbène et hypophyse, une régénération accélérée des membres antérieurs. Nous avons observé des phénomènes analogues chez des Axolotls hypophysectomisés qui n'avaient subi, ensuite, aucun traitement hormonal et dont nous avons déjà parlé dans notre quatrième note.

— En tout cas, l'hypophysectomie des Axolotls pratiquée après le traitement hormonal, nous paraît avoir moins d'inconvénients que la même opération exécutée avant ce traitement, pourvu que l'intervention ne suive pas les injections de près. Nous pensons qu'une portion des substances préalablement injectées a dû être éliminée ou avoir été neutralisée, surtout si ces hormones étaient en solutions aqueuses.

CONCLUSIONS.

1° L'injection, à des Axolotls albinos immatures, d'un broyat d'hypophyse fraîche de Bœuf en suspension dans l'eau physiologique stérile, peut déclencher les processus de la métamorphose, mais non la mener jusqu'à son terme.

2° L'implantation, dorsale ou ventrale, de fragments de glande fraîche n'a eu qu'une très faible action métamorphogène, tant sur l'Axolotl intact que sur l'Axolotl hypophysectomisé, mais que cette greffe provoqua l'apparition, chez ce dernier malgré qu'il vécut sur un fond blanc, d'une forte pigmentation, dont la régression suivit, atypiquement, la résorption du greffon.

3° L'injection de gonadotrophines de jument gravide dosées à 800 U. I., déclancha les processus métamorphogènes, mais amena la mort du sujet. L'effet produit décrut, à partir de 400 U. I. jusqu'à 80 U. I. où il devint nul, chez l'Axolotl intact comme chez l'Axolotl hypophysectomisé. Chez ce dernier seulement, cette dose provoqua l'apparition d'une pigmentation fine, diffuse et transitoire due à la présence d'interméline.

4° L'injection d'hormone thyroïdienne, puis d'un extrait de post-hypophyse, n'ont produit que de faibles effets et aucun quand l'extrait de post-hypophyse fut délivré en premier.

5° L'adjonction au traitement par un extrait total d'hypophyse de plusieurs hormones sexuelles, naturelles et synthétiques a produit, chez les Axolotls les effets suivant :

1° des accélérations de la croissance ;

2° des freinages et des arrêts de la croissance ;

3° des perturbations de la croissance qui, au lieu de se généraliser à toutes les parties du corps reste segmentaire.

4° On constate, de plus, l'importance de la chronologie d'action des hormones et l'action différentielle des hormones naturelles et synthétiques.

5° L'hypophysectomie pratiquée après les traitements provoque, à une exception près, un renversement du sens des phénomènes produits sur les mêmes animaux lorsqu'ils étaient intacts, ce qui confirme entièrement les résultats antérieurement obtenus par un traitement combiné avec la Thyroxine et plusieurs hormones sexuelles administrées à des Axolotils *préalablement* hypophysectomisés.

— Ces recherches mettent une fois de plus en évidence, l'importance fonctionnelle de l'hypophyse « *organe central de la constellation endocrine* », suivant la belle expression de Houssay, son action régulatrice, harmonisante et préservatrice.

Laboratoire d'Ethologie des animaux sauvages du Muséum.

AUTEURS CITÉS

- HOBGEN (L. T.). — *Proc. roy. Soc.* (1922), *B94*, 204-15.
HOUSSAY (B. A.). — *The Quart. rev.* (1949), *24*, n° 1, 1-27.
JÉQUIER (R.) et PLOTKA (C.). — *C. R. Soc. Biol.* (1949), *145*, 763.
RÔTH (P.). — *Bull. du Muséum*, 2^e Série, *18*, n° 3, 1946 et *19*, n° 1, 1947.
ROTH (P.). — (3^e note). *Bull. Muséum*, 2^e sér., *20*, n° 4, 1948.
ROTH (P.). — (4^e note). *Bull. du Muséum*, 2^e sér., *22*, n° 1, 1950.
SLUCZEWSKI (A.) et ROTH (P.). — *Bull. Soc. Gynécol. et Obstétr.* 1948, *47*, n° 2, 164-76.
SLUCZEWSKI (A.) et ROTH (P.). — *Bull. Soc. Gynécol. et Obstétr.*, 1949, *48*, n° 4, 367-89.
SLUCZEWSKI (A.) et ROTH (P.). — *Bull. Soc. Gynécol. et Obstétr.*, 1950, *49*, n° 2, 204-19.
SLUCZEWSKI (A.) et ROTH (P.). — *Bull. Soc. Gynécol. et Obstétr.*, 1950, *49*, n° 5, 504-25.
SMITH (P. E.) and SMITH (I. B.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1922, *20*, 51-2.
SMITH (P. E.). — *J. Exp. Biol.*, 1926, *3*, 239-49.
SMITH (P. E.). — *Anat. Rec.*, 1923, *25*, 151.
SPAUL (E. A.). — *Brit. J. Exper. Biol.*, 1924, *2*, 33-57.
ZAVADOWSKY (B. M.) and ZAVADOWSKY (E. V.). — *Endocrinology*, 1926, *10*, 550-59.